

40 g Syrup, 100 g Wasser, 50 g Cadmiumcarbonat, 20 g Brom gaben das krystallisierte Cadmium-Brom-Xylonat.

$C_5H_8O_6 \cdot Cd.Br + H_2O$ . Ber. Br 21.32, Cd 29.86.

Gef. » 21.28, » 29.58.

Hieraus ist zu schliessen, dass im Kirschgummi neben Araban auch etwas Xylan enthalten ist. Zu den beiden Materialien, von welchen schon früher bekannt war, dass sie zugleich Arabinose und Xylose liefern, den Biertrebern<sup>1)</sup> (Gerste) und (vielleicht) der Weizenkleie<sup>2)</sup>, sind demnach durch unsere Untersuchungen Maismark, Hollundermark, Kirschgummi und (wahrscheinlich) Holzgummi getreten.

### 236. Carl Neuberg: Ueber die Constitution der Pankreasproteid-Pentose.

(Aus dem chemischen Labor. des Patholog. Instituts der Universität Berlin.)

[Vorgetragen vom Verf. in der Sitzung am 10. März; eingegangen am 12. April 1902.]

Bis vor einigen Jahren war man der Meinung, dass ein Vorkommen von Zuckern der Fünf-Kohlenstoff-Reihe allein auf das Pflanzenreich beschränkt sei, und es hat nicht an Autoren gefehlt, die in der Fähigkeit der Pflanzenzelle, Pentosen zu produciren, einen charakteristischen Unterschied derselben von der thierischen Zelle haben erblicken wollen. Diese Unterscheidung fiel, als vor nunmehr 10 Jahren E. Salkowski Pentosen unter den Producten des thierischen Stoffwechsels entdeckte.

Salkowski<sup>3)</sup> fand eine Pentose zunächst im Harn, wo ihr Auftreten die Folge einer eigentümlichen Stoffwechsel-Anomalie — der sogenannten Pentosurie — ist; Letztere ist der gewöhnlichen Zuckerharnruhr vergleichbar, unterscheidet sich von dieser aber dadurch, dass bei ihr kein Traubenzucker, sondern Pentose zur Ausscheidung gelangt.

Bald nach E. Salkowski's Entdeckung der Pentosurie fanden andere Autoren in verschiedenen thierischen Organen und niederen Lebewesen Substanzen, die bei der Destillation mit Mineralsäuren Furfurol liefern, so A. Kossel<sup>4)</sup> in der Nucleinsäure aus Hefe,

<sup>1)</sup> Stone und Tollens, Ann. d. Chem. 249, 243.

<sup>2)</sup> Steiger und E. Schulze, diese Berichte 23, 3112 [1890].

<sup>3)</sup> E. Salkowski, Centralblatt für die medicin. Wissenschaften 1892, No. 19 u. 35.

<sup>4)</sup> A. Kossel, Archiv f. Physiologie 1893, 159 u. 350.

O. Hammarsten<sup>1)</sup> in der Pankreasdrüse des Ochsen. Für das Product aus Pankreas konnte Salkowski<sup>2)</sup> zeigen, dass es sich auch hier um eine Pentose handelt. In der Folgezeit fanden verschiedene Forscher Pentosen in thierischen Producten, so Neumann in der Thymus, J. Wohlgemuth in der Leber und besonders F. Blumenthal, der sie als einen Bestandtheil fast aller thierischen Organe nachwies.

Die nähere Erforschung dieser Verhältnisse führte zu der Erkenntniss, dass ein Vorkommen von »Organ-Pentose« an die Existenz complicirter Eiweisskörper, der sogenannten Nucleoproteide, geknüpft ist, deren »prothetische Gruppe« (Kossel) den Zucker in glucosidartiger Bindung enthält.

Bei der wichtigen physiologischen Rolle der Nucleoproteide und ihrer grossen Verbreitung — aus den Bacterien hat man sogar ein pentosehaltiges Nucleoprotein gewonnen, und jede thierische Zelle enthält wahrscheinlich ein solches — hat die Frage nach der Natur der »Organpentose« ein weitergehendes Interesse, da dieser Zucker unzweifelhaft zu den qualitativ verbreitetsten Substanzen des Thierleibes zählt. Jedoch alle bisherigen Versuche, seine Constitution aufzuklären, haben nicht zum Ziele geführt.

Aber noch nach anderer Richtung ist die Frage nach der Natur der »Organpentose« von einer gewissen Bedeutung. Vor 1½ Jahren habe ich der Gesellschaft Mittheilung gemacht über die Constitution der erwähnten Harnpentose<sup>3)</sup> und gezeigt, dass hier die optisch inactive racemische Arabinose vorliegt; die gleiche Beobachtung ist bei allen Fällen von Pentosurie gemacht, die inzwischen zur Kenntniss gelangt sind.

Es haftet nun an diesem Befunde ein biologisches Interesse. Wir wissen, dass die organisirte Natur mit ganz verschwindenden Ausnahmen von Substanzen mit asymmetrischem Kohlenstoffatom eine optisch active Form erzeugt, und es erhebt sich nun die Frage: aus welchem Grunde verzichtet der Organismus bei der Production der inactiven Harnpentose auf sein beneidetes Vorrecht?

Die Vertreter der medicinischen Chemie haben häufig die Möglichkeit discutirt, dass die Harnpentose aus der Organpentose hervorgehe, womit sie die Vorstellung verbinden, dass im Körper des Pentosurikers die Träger der Organpentose, die Nucleoproteide, einen anomalen Zerfall erleiden. Trifft die Anschauung zu, so musste ein

<sup>1)</sup> O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 19, 28 [1894].

<sup>2)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 27, 535 [1899] und Berlin. Klin. Wochenschr. 1895, No. 17.

<sup>3)</sup> C. Neuberg, diese Berichte 33, 2243 [1900].

Zusammenhang zwischen beiden Zuckern durch ihre Identität oder zum mindesten durch nahe Verwandtschaft zu Tage treten.

Von diesen Gesichtspunkten aus ist die folgende Untersuchung angestellt. Als Ausgangsmaterial benutzte ich aus verschiedenen Gründen das Nucleoproteid des Pankreas. Dieses Product enthält einmal ziemlich reichlich Pentose, andererseits zählt es zu den am besten bekannten Vertretern dieser complicirtesten Eiweisskörper.

Dank den Untersuchungen von Hammersten<sup>1)</sup>, J. Bang<sup>2)</sup> und F. Umber<sup>3)</sup> sind wir über den Bau des Pankreasnucleoproteids in grossen Zügen unterrichtet.

Durch Extraction des Organs mit Kochsalzlösung bei Temperaturen in der Nähe des Gefrierpunktes erhält man ein Proteid I (Umber), das sich beim Kochen mit Wasser in Eiweiss und ein neues Proteid II (Hammersten) spaltet. Letzteres zerfällt beim Erwärmen mit Kalilauge wieder in Eiweiss und in eine eigenthümliche Säure, die Guanylsäure (Bang). Beim Kochen mit Mineralsäuren spaltet sich diese in Phosphorsäure, Guanin, Glycerin und Pentose; sie stellt also eine Glycerin-phosphorsäure dar, deren Hydroxylgruppen zum Theil durch den Guanin- und Pentose-Rest ersetzt sind.

Da Umber dargethan hat, dass alle im Pankreas vorhandene Pentose sich beim Abbau des Proteids in der Guanylsäure anhäuft, wäre für die Darstellung der Pentose diese im Vergleich zum Proteid ausserordentlich einfach gebaute Verbindung ein ideales Ausgangsmaterial, wenn sie nicht bisher so schwer zugänglich wäre. Bang erhielt nämlich aus 1200 Stück Ochsenpankreas (ca. 350 kg) nicht ganz 20 g analysenreiner Guanylsäure; dieses Missverhältniss zwischen Ausbeute und Ausgangsmaterial zwang zum Einschlagen eines anderen Weges.

E. Salkowski<sup>4)</sup> hat gezeigt, dass durch einfaches Auskochen der zerkleinerten Pankreasdrüse eine Lösung des rohen Proteids entsteht, aus dem er nach der Hydrolyse durch Behandlung mit essigsäurem Phenylhydrazin in eleganter Weise das Pentosazon darstellen konnte.

Ich bin dieser Vorschrift Salkowski's gefolgt und habe zunächst durch die optische Prüfung des Osazons nach dem Pyridin-Alkohol-Verfahren festgestellt, dass das Pentosazon mit *l*-Xylosazon identisch ist. Durch diese Erkenntniss war ein Fingerzeig für die weitere Untersuchung gegeben, die für die Pentose zwischen der Constitution der *l*-Xylose und *d*-Lyxose und der zu beiden Aldosen gehörigen Ketose zu entscheiden hatte. Letztere liess sich auf Grund der jüngst beschriebenen Methyl-phenyl-hydrazin-Reaction<sup>5)</sup> ausschliessen; schwieriger gestaltete sich die Unterscheidung zwischen den beiden Aldosen.

<sup>1)</sup> O. Hammersten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 28 [1894]

<sup>2)</sup> J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 133 [1898], 31, 411 [1900].

<sup>3)</sup> F. Umber, Zeitschr. f. klinische Medicin 40, Heft 5 u. 6 [1900], 43, Heft 3 u. 4, [1901].

<sup>4)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 535 [1899].

<sup>5)</sup> C. Neuberg, diese Berichte 35, 959 [1902].

Der Weg, der bei der Isolirung des Harnpentose zum Ziele geführt hatte — Abscheidung des Zuckers als Hydrazon und Regeneration aus demselben — war im vorliegenden Falle von vornherein aussichtslos, da die Hydrazone der Lyxose und des Holzzuckers nur aus reinen Lösungen und selbst da schwierig krystallisiren.

Nach vielen Fehlversuchen gelang die Charakterisirung der Organpentose durch Ueberführung in die Pentonsäure, die durch Oxydation mittels Brom aus dem Zucker hervorgeht. Diese Monocarbonsäure des Zuckers bestimmt seine Constitution in absolut eindeutiger Weise; sie besitzt ferner den Vorzug, sich auf relativ einfachem Wege aus dem bunten Gemisch von Aminosäuren, Proteosen, Glycerin, Purinbasen und anorganischen Salzen trennen zu lassen, wie es bei der Hydrolyse des Proteids entsteht.

Die Verarbeitung gestaltet sich dann folgendermaassen. Aus 28 kg Ochsenpankreas, die in Portionen von 3—5 kg in Angriff genommen wurden, wurde eine Lösung des Nucleoproteids dargestellt und nach den Angaben von E. Salkowski so weit als möglich gereinigt.

Je 1 L der resultirenden Flüssigkeit (Gesamtmenge 5600 ccm) wurde mit 100 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure ( $D = 1.49$ ) am Rückflusskühler  $2\frac{3}{4}$  Stunden auf dem Drahtnetz oder  $3\frac{1}{2}$  Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt und noch heiss mit Bleicarbonat neutralisirt. Dadurch erreicht man, dass der beim Erkalten auskrystallisirende Antheil vom Bromblei alle gefärbten Zersetzungsproducte aus der tiefschwarzen, mit teerigen Massen erfüllten Lösung mit niederreisst.

Bei dieser Ausführung der Hydrolyse erhält man eine schwach gelbliche, intensiv nach Cacao riechende Flüssigkeit, die dann im Vacuum unterhalb  $40^{\circ}$  zum Syrup concentrirt wird. Durch 6—8-malige Extraction desselben mit heissem Alkohol von 95 pCt. lässt sich die Pentose von einem grossen Theil der Verunreinigungen trennen. Die alkoholischen Zuckerlösungen scheiden beim Stehen in der Kälte einen krystallinischen Niederschlag von Guanin-bromhydrat<sup>1)</sup> aus, von dem abfiltrirt wird; dann engt man wieder im Vacuum ein und löst den vom Alkohol befreiten Syrup in 500 ccm Wasser. In einem aliquoten Theil ermittelt man durch Titration mit Fehling'scher Lösung den ungefähren Gehalt an Pentose (ca. 43 g) und versetzt die Hauptmenge mit 66 g Brom, das sich beim Schütteln in einigen Stunden löst. Nach  $1\frac{1}{2}$  Tagen entfernt man den Brom-

<sup>1)</sup> Dasselbe stammt aus dem Complex der Guanylsäure. Im Gegensatz zu dem in der Literatur beschriebenen Salz:  $C_5H_5N_5O \cdot HBr + 2\frac{1}{3}H_2O$  [Kerner, Ann. d. Chem. 103, 268 (1857)], war es wasserfrei und schmolz bei  $218^{\circ}$ . 0.2080 g Sbst. verbrauchten (mit CaO geglüht): 9.0 ccm  $\frac{1}{10}$ -AgNO<sub>3</sub> = 0.072 g Br. — 0.1426 g Sbst.: 36.9 ccm N ( $16^{\circ}$ , 760 mm).

$C_6H_5NOBr$ . Ber. Br 34.48, N 30.17.

Gef. » 34.61, » 30.24.

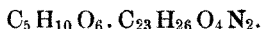
überschuss durch Erwärmen und den gebildeten Bromwasserstoff durch Kochen mit Bleicarbonat. Die nach dem Erkalten vom Bromblei abfiltrirte Flüssigkeit enthält das normale Bleisalz der gebildeten Säure.

Die Lösung desselben wurde mit Bleiacetat versetzt und von dem dadurch bewirkten Niederschlag abfiltrirt. (Derselbe enthält nicht die gesuchte Pentonsäure und wurde deshalb nicht weiter berücksichtigt.) Im Filtrat der Bleizuckerfällung erzeugt Bleiessig, auch bei gelindem Erwärmen nur einen spärlichen Niederschlag; das Filtrat von demselben wurde mit Ammoniak übersättigt und so lange abwechselnd mit kleinen Mengen Bleisubacetat und Ammoniak versetzt, als noch ein Niederschlag entstand. Die reichliche voluminöse Fällung wurde dann gründlich mit kaltem Wasser ausgewaschen und in wässriger Suspension mit Schwefelwasserstoff anfangs in der Kälte, zuletzt in der Wärme zerlegt.

Von der resultirenden wasserklaren Flüssigkeit wurde zunächst der zehnte Theil zur Darstellung des Brucinsalzes verwandt. In der üblichen Weise bereitet, bildet es zuerst einen gelbbraunen Syrup. Durch Lösen desselben in heissem, absolutem Alkohol, Entfärben mit Knochenkohle, Zusatz von Ligroin und nach Filtration von den zunächst ausfallenden amorphen Flocken erhält man eine Flüssigkeit, die, in verschlossener Flasche aufbewahrt, nach mehrwöchentlichem Stehen wohlausgebildete, farblose Nadeln an den Gefässwandungen absetzt, deren Menge nach öfterem Reiben sich dann rasch vermehrt.

Da eine andere krystallisirte Verbindung aus dem Oxydationsproduct der Pankreas-Pentose nicht zu erhalten war, wurde die ganze Menge der Säure in das Brucinsalz verwandelt, das, durch die erhaltenen Impfkrystalle angeregt, nunmehr rasch erstarrte.

Das Brucinsalz, von dem ich insgesamt 38.6 g gewann, schmilzt bei 172—174°; es entspricht der Formel



0.1897 g Sbst.: 0.4175 g CO<sub>2</sub>, 0.1096 g H<sub>2</sub>O. — 0.2051 g Sbst.: 8.8 ccm N (15°, 765 mm). — 0.3009 g Sbst.: 13.1 ccm N (14°, 756 mm).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_{10}\text{N}_2$ . Ber. C 60.00, H 6.43, N 5.00.

Gef. » 60.02, » 6.42, » 5.07, 5.08.

Die Substanz war optisch activ, und zwar

$$[\alpha]_D^{16} = -37.5^\circ \quad (l = 1, c = 2, \alpha = -0^\circ 45').$$

Die Verbindung zeigt in Aussehen, Löslichkeitsverhältnissen und Schmelzpunkt so grosse Aehnlichkeit mit dem *d*-lyxonsauren Brucin (Schmelzpunkt desselben nach E. Fischer und Bromberg<sup>1)</sup> 174—176° [corr.]), dass anfangs an die Identität beider gedacht wurde.

<sup>1)</sup> E. Fischer und O. Bromberg, diese Berichte 29, 583 [1896].

Da die optischen Constanten des lyxonsauren Brucins nicht in der Literatur verzeichnet sind, wurde das Brucinsalz mit Barytwasser zerlegt; das ausgeschiedene Alkaloid wurde abfiltrirt, der in Lösung gebliebene Theil desselben mit Essigester ausgeschüttelt, dann der Baryt genau mit Schwefelsäure ausgefällt. Die so erhaltene Lösung der freien Pentonsäure wurde auf dem Wasserbade eingeeengt, behufs Gewinnung des leicht krystallisirenden und nach den Angaben von E. Fischer und Bromberg<sup>1)</sup> charakteristischen Lyxonsäurelactons.

Allein dasselbe konnte auf keine Weise erhalten werden; dieser Befund im Verein mit der Beobachtung, dass die Pentonsäure aus Pankreas erst durch Bleiessig und Ammoniak und nicht durch zweifach-basisches Bleiacetat allein gefällt wird, wie es E. Fischer und Bromberg für die *d*-Lyxonsäure angeben, befestigte die Ueberzeugung, dass die Aehnlichkeit der Brucinsalze beider Säuren nur eine zufällige sei, und dass hier in Wirklichkeit die isomere *l*-Xylonsäure vorliege.

Diese Vermuthung wurde zur Gewissheit, als es gelang, aus synthetischer *l*-Xylonsäure ein Brucinsalz mit gleichen physikalischen und optischen Constanten zu erhalten (siehe folg. Mittheil.).

Controllirt wurde dieses Ergebniss schliesslich durch die Ueberführung der aus dem Brucinsalz regenerirten Säure in das charakteristische Cadmiumbromid-Cadmium-Doppelsalz, das »Xylonobromure« von G. Bertrand<sup>2)</sup>, dessen Darstellung aus der ursprünglichen Rohsäure nicht möglich gewesen war. —

Durch diese Verwandlung in *l*-Xylonsäure ist der Zucker des Pankreas-Proteïds in eindeutiger Weise als *l*-Xylose gekennzeichnet, als dasselbe Kohlehydrat, das auch im Pflanzenreiche weit verbreitet ist.

Ferner ergibt sich, dass die Pentose im Pankreas nicht als Aminoxylose, etwa als niederes Homologes des Chitosamins, vorhanden ist, denn die Zucker von diesem Typus behalten bei der Oxydation mit Bromwasser ihre Aminogruppe, indem sie in Oxyaminosäuren<sup>3)</sup> übergehen. —

Die Frage nach einem etwaigen Zusammenhang zwischen Harn- und Organ-Pentose ist durch die Constitutionsbestimmung der Letzteren endgiltig entschieden, und zwar im verneinenden Sinne. Denn zwischen *l*-Xylose und *r*-Arabinose kann keine Beziehung bestehen. Da die Quantität der Pentose in den übrigen Nucleoproteïden des Körpers erheblich hinter deren Menge im Pankreas-Proteïd zurück-

<sup>1)</sup> E. Fischer und O. Bromberg, diese Berichte 29, 583 [1896].

<sup>2)</sup> G. Bertrand, Bull. Soc. chim. Paris [3] 5, 556 [1891].

<sup>3)</sup> Siehe die »Chitaminsäure«. E. Fischer und F. Tiemann, diese Berichte 27, 142 [1894].

bleibt, können diese — welche Constitution auch ihre Pentose haben mag — nicht für die Erklärung der Pentosurie herangezogen werden. Es bleibt demnach für dieses pathologische Vorkommen von racemischer Arabinose nur die Annahme einer synthetischen Bildung im Organismus<sup>1)</sup>, eine Anschauung, mit der das Verhalten der racemischen Arabinose im Thier- und Menschen-Körper im besten Einklange steht.

### 237. Carl Neuberg: Ueber *l*-Xylonsäure.

[Aus dem chem. Laboratorium des Patholog. Instituts der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. April 1902.)

Die Isolirung der *l*-Xylonsäure und damit der Nachweis<sup>2)</sup> von Xylose kann gewöhnlich als Bromcadmiumdoppelsalz:  $\text{Br.Cd.COO. (CH.OH)}_3\text{.CH}_2\text{.OH} + \text{H}_2\text{O}$  erfolgen. Die Gegenwart von Spaltungsproducten der Proteinstoffe kann aber — wie in der voraufgehenden Mittheilung gezeigt ist — die Abscheidung dieser charakteristischen Verbindung hindern, sei es, dass die Peptone oder Aminosäuren das schwer lösliche Doppelsalz in die an sich leicht löslichen Componenten zerlegen, sei es, dass sie nur, wie so häufig, veränderte Löslichkeitsverhältnisse schaffen.

Bei Anwesenheit von Eiweisskörpern führt die Verwandlung der Xylonsäure in Verbindungen zum Ziel, die sich den Reactionsproducten durch organische Solventien entziehen lassen. Dazu geeignet sind die Alkaloïdsalze der Xylonsäure, nicht aber ihr Hydrazid.

#### *l*-Xylonsaures Brucin.

Reine Xylonsäure, die aus dem Bromcadmium-Doppelsalz durch Entfernung des Cadmiums durch Schwefelwasserstoff, des Bromwasserstoffs durch Silberoxyd dargestellt ist, wurde in wässriger Lösung mit Brucin bis zur alkalischen Reaction erwärmt, dann durch Ausschütteln mit Essigester oder Chloroform von dem gelösten, freien Alkaloïd befreit. Beim Einengen scheidet sich das Salz sofort krystallinisch ab.

Aus Alkohol, von dem es in der Siedehitze etwa 27 Theile zur Lösung verlangt, scheidet es sich in prächtigen, zu grossen Drusen vereinigten Nadeln oder rhombischen Tafeln mit einspringenden Ecken ab, die bei 172—174° schmelzen. Die Substanz löst sich wenig in kaltem Wasser und Alkohol, in beiden, besonders in Wasser, leichter

<sup>1)</sup> C. Neuberg, Ztschr. f. klin. Medicin. **42**, 5 und 6 [1901] und Neuberg und Wohlgemuth, Ztschr. für physiolog. Chem. **35**, 41 [1902].

<sup>2)</sup> G. Bertrand, Bull. Soc. chim. Paris [3] **5**, 556 [1891].